

Aus der Hautklinik der Universitätsklinik Mainz
(Direktor: Prof. Dr. med. G. W. Korting)

**Nachuntersuchungen über die Nierenfunktion
vormals mit Vitamin D massiv behandelter
Hauttuberkulöser**

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät
der

Johannes Gutenberg-Universität
zu Mainz

vorgelegt von

BRIGITTE DENK

geb. Einsiedel

aus Mainz

Mainz

~~1967~~

1968

Aus der Hautklinik der Universitätsklinik Mainz

Direktor: Professor Dr.med. G.W. Korting,

Nachuntersuchungen über die Nierenfunktion
vormals mit Vitamin D massiv behandelter
Hauttuberkulöser.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg-Universität
zu Mainz

vorgelegt von
Brigitte Denk
geb.Einsiedel
aus Mainz

Mainz

1967



Dekan: Professor Dr.med. Dr.rer.nat. Thews

Referent: Professor Dr.med. G.W. Korting

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Mai 1968

Einleitung	Seite	1
Zur Therapie der Hauttuberkulosen		4
Physiologie und Pharmakologie der D-Vitamine		10
Nebenwirkungen des Vitamin D		15
Zur eigenen Fragestellung		22
Untersuchungsgang und Methodik		
a. Klinischer Teil		24
b. Statistischer Teil		28
Ergebnisse		30
Diskussion		34
Zusammenfassung		40
Literaturverzeichnis		I - XVII
Anhang: Tabellen und Abbildungen		

Einleitung.

Zu den Hauttuberkulosen werden diejenigen Veränderungen der Cutis gerechnet, die durch die Anwesenheit von Lebendformen des Mycobacterium tuberculosis am Orte der Erkrankung hervorgerufen werden.

Neben dem Skrofuloderm - der Tuberculosis cutis colliquativa - kam dem Lupus vulgaris - der Tuberculosis cutis luposa - seit alters her eine besondere Bedeutung zu. Brachte doch der Lupus, oder wie die deutsche Krankheitsbezeichnung "die fressende Flechte" noch treffender kennzeichnet, mit seiner fast immer unaufhaltsam fortschreitenden Verstümmelung langdauerndes Siechtum und Isolierung von der Umwelt.

Wahrscheinlich ist in den von Hippokrates (43) als Herpes esthiomenos, von Amatus Lusitanus (2) als Herpes ulcerosus und von Hafenreffer (40) als Papula fera bezeichneten Krankheitsbildern auch der Lupus vulgaris enthalten. Nach Virchow (101) soll bereits der Schule von Salerno (Rogerius, 1230; Rolandus, 1250) der Begriff "Lupus" durchaus geläufig

gewesen sein. Es wurden darunter jedoch im allgemeinen geschwürige Hautkrankheiten an den unteren Extremitäten verstanden. Diese Auffassung ist auch noch bei Lorry (1777) (69) zu finden, obwohl schon 1684 Joh. Dolaeus (20) vorgeschlagen hatte, auch die ulzerösen Hautveränderungen im Gesichtsbereich als Lupus zu benennen. Die Bezeichnung Lupus stellte somit ursprünglich keinen nosologisch einheitlichen Krankheitsbegriff dar, sondern charakterisierte lediglich chronisch verlaufende, destruktive Hautveränderungen im Gesicht und an den Beinen.

Erst von Willan (106) wurde der Begriff Lupus nur auf Hautkrankheiten im Gesicht und auch hier wieder nur für bestimmte ulzeröse Krankheitsformen angewandt. Dieses von Willan umrissene Krankheitsbild "Lupus" ist von Bateman (4) in seinen "Delineations of cutaneous diseases" auf Tafel LXVII festgehalten worden. Waren nun die makroskopische Morphologie und die Lokalisation des Lupus vulgaris (= Lupus Willani) in groben Zügen charakterisiert, so bedurfte es noch zahlreicher Arbeiten, um die verschiedenen Formen des Lupus vulgaris untereinander und gegen andere Krankheitsbilder abzuklären. Es

ist besonders das Verdienst von Hebra (42a), dass er erkannte, dass allen Unterformen und Atypien des Lupus vulgaris der gleiche Krankheitsprozess zugrunde liegt.

Die Ätiologie blieb zunächst aber weiterhin unklar. So nahmen Fuchs (32), Wilson (107) und Bazin (5b) eine Beziehung zur Skrofulose oder zumindest eine skrofulöse Konstitution an. Jedoch hatte man zum damaligen Zeitpunkt auch von der Skrofulose noch keine exakteren ätiologischen Vorstellungen. Andererseits sah A. F. Veiel (99) den Lupus vulgaris als eine Sonderform der hereditären Syphilis an (Lupus syphiliticum). Später konnte Friedländer (30) zeigen, dass der histologische Aufbau des Lupusknötchens mit dem des Tuberkelknötchens übereinstimmt.

Endgültige Klärung der Ätiologie des Lupus vulgaris brachte 1882 die Entdeckung des Tuberkelbakteriums durch Robert Koch (58). Ihm gelang neben der kulturellen Züchtung des Tuberkuloseerregers aus excidiertem Lupus vulgaris-Gewebe auch die Auslösung einer Tiertuberkulose durch Überimpfung einer solchen Kultur.

Zur Therapie der Hauttuberkulosen.

Erste Ansätze zu einer gezielten Behandlung des Lupus vulgaris finden sich bei Volkmann (103). Seine 1870 in Vorträgen in der chirurgischen Klinik Halle bekanntgegebene Methode bestand im Auskratzen der weichen lupösen Massen mit einem scharfen Löffel und anschliessender multipler, punktförmiger Scarification. Diese Stichelungen wurden bis zu 8-mal in 14-tägigen Abständen wiederholt. Nachdem 1879 von Jarisch (50) das Pyrogallol in die Therapie eingeführt worden war, hat sich D. Veiel (100) besonders um die Ausarbeitung dieser Art der Lokalbehandlung bemüht. Er führte unter Luftabschluss (der heftigen Schmerzen wegen) eine mehrtägige Behandlung mit 10 bis 20%iger Pyrogallol-Vaseline, der zur besseren Schälwirkung bis zu 20% Salicylsäure zugesetzt wurde, durch. Diese Therapieform erlaubte eine relativ selektive Zerstörung des Lupusgewebes. Auf dem gleichen Prinzip der Ätzung der Lupusherde beruhte die Wirkung der Kupfersulfatsalbe (Volk (102)), der Kochsalzbreiumschläge (Martenstein (72)), der Pinselungen mit Pyotropin I und II (Muchow (77)) und die Anwendung von verdauenden Mitteln (Fischer (29)). Das Wissen um die tuberkulöse

Ätiologie des Lupus vulgaris führte folgegемäss auch zu Behandlungsversuchen mit Alttuberkulin (Schröder (92), Petruschky (80)), ohne dass jedoch Heilungen zu erzielen waren. Keine der bisher aufgezählten Methoden vermochte den Lupus vulgaris sicher auszuheilen, noch wurden sie systematisch in grösserem Umfange zur Bekämpfung der Hauttuberkulose eingesetzt. Der erste bedeutende Vorkämpfer auf diesem Gebiet war Lang (1892) (63) in Wien. Als Chirurg arbeitete er die Operationsmethoden und die für einen Erfolg unbedingt notwendige genaue Indikationsstellung. Jungmann (55) berichtet 1913 über 2300 Fälle von Hauttuberkulose von denen etwa 30% nach der operativ-plastischen Methode nach Lang behandelt worden waren. Von diesen 30% konnten nur etwa 5% nicht ausgeheilt werden. Therapeutische Erfolge dieser Grössenordnung waren bisher, ausser mit der UV-Therapie, beim Lupus vulgaris nicht erzielt worden. Wenige Jahre nach Lang begann N. R. Finsen (27) aus Kopenhagen 1895 mit der UV-Licht-Therapie des Lupus vulgaris. Trotz ihrer relativ langen Dauer und ihrer Kostspieligkeit kam diese Behandlung bald auf breiter Ebene zur Anwendung. Neben ihrer auch noch die operativ-plastische Methode übertreffenden Heilungsquote sind vor allen Dingen die sehr guten kosmetischen Resultate hervorzuheben. Obwohl

er schwer krank war, hat Finsen mit grosser Energie seine Behandlungsmethode weiter ausgebaut und die Einrichtung von Heilstätten ins Leben gerufen. Lomholt (68a) und Kromayer (61) entwickelten weitere UV-Licht Bestrahlungsmethoden, denen die technischen Nachteile der Finsen-Bestrahlung nicht mehr anhafteten. Schon ein Jahr nach der Entdeckung der Röntgenstrahlen (1895) nutzte Freund (31) diese zu therapeutischen Zwecken in der Dermatologie, u.a. auch zur Behandlung des Lupus vulgaris. Nach anfänglich begeisternden Erfolgen mehrten sich bald die warnenden und ablehnenden Stimmen wegen der unerwünschten Nebenwirkungen und der zum Teil kritiklosen Anwendung. Um 1925 begann Gerson (91) die Diätbehandlung der Hauttuberkulosen. Unter Einschränkung von Milch, Fleisch, Brot und Mehlspeisen verabreichte er reichlich Gemüse und Fruchtsäfte im Hinblick auf die darin enthaltenen Vitamine; Verbot von Kochsalz. Sauerbruch (91) übernahm diese Diätform für seine Klinik. Er gab jedoch täglich zusätzlich 45 g Phosphor-Lebertran.

1946 erbrachte die Einführung des Vitamin D in die Therapie der Hauttuberkulosen einen weiteren grossen Fortschritt, insbesondere da es sich erstmals um eine reine Allgemeintherapie

handelte. Es muss jedoch erwähnt werden, dass bereits über 100 Jahre zuvor Vitamin D in Form von Lebertran als Lupus- und Skrofulose-Therapeutikum angewandt wurde. Der Pariser Arzt Emery (24) am Spital St. Louis verordnete bis zu einem Liter Lebertran täglich. Er konnte damit 74 Lupus-Patienten heilen oder zumindest wesentlich bessern. Bazin (5a) gab 200 - 300 g Lebertran täglich, und Brocq (13) verabreichte pro Tag 4 - 8 Esslöffel. Unter den verschiedenen Möglichkeiten der Lupus-Behandlung gibt Hebra (42b) in seinem Buch "Die krankhaften Veränderungen der Haut" 1884 auch bereits die Verordnung von Lebertran an. Wie zuvor schon angeführt gehörte zur Diät nach Gerson, Sauerbruch und Herrmannsdorfer die tägliche Lebertraneinnahme.

Auf einer Pharmakologentagung berichtete 1929 Menschel (73) erstmals über gute Heilungserfolge bei 2 mit Vitamin D behandelten Lupuskranken. Unabhängig von diesen Ergebnissen sagte im selben Jahr v. Bergmann (6) rein theoretisch voraus, dass man mit Vigantol gute Erfolge bei der Lupusbehandlung haben werde. Das eigentliche Verdienst um die Einführung und besonders um die Propagierung der Vitamin D-Behandlung gebührt Charpy (15), wenn auch Fanielle (25)

bereits 7 Monate vor ihm dieselbe Methode der Vitamin D-Therapie publiziert hatte. Charpy's erster Mitteilung aus dem Jahre 1943 folgt 1946 ein ausführliches Referat über die bisherigen Behandlungserfolge und die angewandten Dosierungen. Er verabreichte während der ersten Behandlungswoche umgerechnet 250 000 IE täglich, in der zweiten bis vierten Woche 170 000 IE täglich und weiter während mehrerer Monate 85 000 IE Vit. D täglich. Auf diese Weise erzielte er nach seinen Angaben 70 - 100% Heilerfolge. Unabhängig von den eben Genannten arbeiteten die englischen Autoren Dowling und Prosser Thomas (21) und Macrae (71) ihre Vitamin D₂-Behandlungsverfahren aus. Sie verordneten für mindestens ein Jahr lang täglich 3mal 50 000 IE Vit. D in Tablettenform. Bei Unverträglichkeitsreaktionen reduzierten sie die Dosis auf täglich 2mal 50 000 IE. In Deutschland wurde die Vitamin D₂-Therapie erst nach dem Kriege auf Anregung englischer Dermatologen (Dowling und Prosser Thomas) wieder aufgenommen. Hopf (45) und Jordan (54a) konnten als erste über die in Deutschland gewonnenen Erfahrungen berichten. Jordan wählte eine hochdosierte Behandlung. Er gab täglich 250 000 IE Vit. D₂ bis zur Abheilung des Lupus, danach die Hälfte und vom 50. bis 60. Behandlungstag ab nur noch ein Viertel der Anfangsdosis. Langer und Daeschlein (64) sowie Löhe (67)

bevorzugten eine niedrigere Dosierung und konnten damit gleichgute Ergebnisse erreichen. Sie verordneten in der ersten bis achten Woche täglich 100 000 IE, in der neunten bis zwölften Woche 100 000 IE dreimal wöchentlich und ab der dreizehnten Woche 100 000 IE einmal wöchentlich bei einer Gesamttherapiedauer von ein bis zwei Jahren.

Kurze Zeit nach der Einführung des Vitamin D in die Therapie der Hauttuberkulosen begann die Ära der Tuberkulostatika. So berichteten bereits 1947 Moncorps und Kalkoff (76) über die Behandlungsergebnisse mit Thiosemicarbazon (Conteben) bei 26 Lupuskranken. Jedoch wurde noch 1951 von Brett (11) die Meinung vertreten, dass Conteben im Wirkungseintritt langsamer und in der Versagerzahl grösser als das Vitamin D sei. Die entscheidende Abkehr von der Vitamin D Behandlung zeichnete sich erst mit der Anwendung des Isonikotinsäurehydrazids (Neoteben), dessen gute Wirksamkeit bei der Hauttuberkulose erstmals von Grütz 1952 (37) hervorgehoben wurde, ab.

Physiologie und Pharmakologie der D-Vitamine.

Aus der Gruppe der D-Vitamine (D_2 - D_7) sind Vitamin D_2 (Ergocalciferol) und D_3 (Cholecalciferol) die wichtigsten, denn sie allein besitzen eine grössere biologische Wirksamkeit. So entsteht das Vitamin D_2 durch Ultraviolettbestrahlung von Ergosterin und das Vitamin D_3 auf gleiche Weise aus 7-Dehydrocholesterin. Beide sind in Wasser unlöslich, aber löslich in allen Fettlösungsmitteln.

Eine internationale Einheit Vitamin D entspricht der Wirksamkeit von 1 mg des internationalen Standards (0,01 %ige Lösung von bestrahltem Ergosterin in Olivenöl) oder von 0,025 μ g kristallisiertem Vitamin D_3 bzw. D_2 (Kühnau u. Holt (62)).

In der Natur liegt das Vitamin D meist als D_3 oder dessen Provitamin - 7-Dehydrocholesterin - vor. Vitamin D_2 ist in bedeutsamen Mengen lediglich in Fischleberölen nachzuweisen. Aus der menschlichen Ernährung sind zur Deckung des täglichen Vitamin D-Bedarfs Milch, Eier, Rinds- und Schweineleber sowie Fischleberöle (Lebertran) besonders hervorzuheben. Von den mit der Nahrung aufgenommenen D-Vitaminen oder Provitaminen können nur das Vitamin D_3 , das 7-Dehydrocholesterin und

das Vitamin D_2 resorbiert werden und zwar wahrscheinlich in den unteren Dünndarmabschnitten (Kodicek (59b)). Das Ergosterin kann also bei oraler Zufuhr vom menschlichen Organismus nicht verwertet werden (Jesserer (52)). Weiterhin ist eine körpereigene Synthese von 7-Dehydrocholesterin aus Cholesterin mittels einer spezifischen Dehydrase in der Dünndarmschleimhaut möglich. Körper-eigene Enzymsysteme zur Umwandlung von 7-Dehydrocholesterin zu Vitamin D_3 sind jedoch nicht vorhanden, so dass das Provitamin zunächst in das Hautorgan transportiert werden muss, wo dann durch Sonnen- oder UV-Bestrahlung die Vitamin D_3 -Bildung erfolgt. Über den Abbau des Vitamin D im menschlichen Organismus bestehen noch keine genauen Kenntnisse, wahrscheinlich kommt aber der Leber eine wesentliche Bedeutung zu (Hövels und Reiss (44)). Die biologische Wirkung von Vitamin D_2 und D_3 ist qualitativ gleich, quantitativ jedoch geringfügig verschieden. So ist Vitamin D_3 etwa 1,5 mal stärker wirksam als D_2 (Houet (46)). Das Verteilungsmuster von Vitamin D_2 und D_3 im Körper unterscheidet sich nicht. Versuche mit radioaktivmarkiertem Vitamin D_2 konnten zeigen, dass das Vitamin hauptsächlich in der Leber gespeichert wird. Ein wesentlicher Anteil liess sich auch in Haut und Muskulatur nachweisen (Cruickshank und Kodicek (16)). Ausserdem konnte Vitamin D

in hoher Konzentration in Darmschleimhaut, Nieren und Knochen, also in Organen, in denen Vitamin D beeinflusste Reaktionen ablaufen, festgestellt werden (Kodicek (59a)).

Die genauen Stoffwechselleistungen des Vitamin D (Übersicht bei (44)) sind im einzelnen noch wenig geklärt. Wichtige Angriffspunkte sind a) Dünndarm, b) Nieren und c) Knochen.

Zu a) Vitamin D fördert aktiv die Calcium-Resorption aus dem Dünndarm, jedoch ist über eine bestimmte Grenze hinaus auch durch weitere Vitamin D-Zufuhr keine Steigerung der Calcium-Aufnahme zu erzielen. Zusätzlich spielen bei der Calcium-Ausnutzung auch konstitutionelle Faktoren eine Rolle. Ob die Beeinflussung der Phosphatresorption aus dem Darm durch Vitamin D primärer oder sekundärer Natur ist, steht ebenfalls noch offen.

Zu b) In physiologischen Mengen erhöht Vitamin D die Calciumausscheidung in den Nieren durch Hemmung der tubulären Rückresorption. Dieser Vorgang ist unabhängig von der Calciumaufnahme aus dem Darm. Die Phosphatclearance gesunder Personen bleibt im wesentlichen unbeeinflusst. Toxische Vitamin D-Gaben führen

demgegenüber zur Einschränkung der glomerulären und tubulären Nierenfunktion.

Zu c) Durch erhöhte Vitamin D-Zufuhr wird bei Gesunden eine Mobilisation von Calcium-Ionen aus dem Knochen er- wirkt, während beim Rachitiker (also bei Vitamin D-Mangel) schon durch niedrige Vitamin D-Gaben der Calciumgehalt des Skeletts gesteigert wird. Manche Autoren stellen daher dem antirachitischen Effekt des Vitamin D in niedriger Do- sierung eine calcinotische Wirkung bei Verabreichung höherer Mengen gegenüber (Jesserer (52)). Die Ursachen für dieses unterschiedliche Verhalten sind noch unbekannt.

Trotz körpereigener Synthesemöglichkeit für Provitamin D₃ ist der menschliche Organismus auf die Zufuhr von Vitamin D angewiesen, da die Umwandlung von Provitamin zu Vitamin die Bestrahlung mit UV-Strahlen zur Voraussetzung hat. Diese letztere Bedingung ist oft nur unzureichend erfüllt. An Rachitis erkrankte Kinder lassen die rascheste Vitamin D-Wirkung nach oraler Applikation erkennen, während nach intramuskulärer Verabreichung nur ein verzögerter Wirkungs- eintritt zu verzeichnen ist (Grab (36)). Ebenso führen wiederholt zugeführte kleine Mengen schneller zum Erfolg als einmalige grosse Vitamin D-Dosen (Jesserer (52)).

Genaue Zahlenangaben über den täglichen Bedarf des Erwachsenen an Vitamin D liegen noch nicht vor. Es wird angenommen, dass diese Menge nicht grösser ist, als diejenige für Kinder und Jugendliche, welche mit 400 IE (Hövels und Reiss (44), Grab (36)) angegeben wird. Reginster und Thomas (88) ermittelten Werte von 120 - 160 IE für den täglichen Bedarf. Nach Swoboda (98) beträgt der Tagesbedarf zwischen 400 und 1000 IE. Während der Schwangerschaft oder Zuständen mit verminderter Calcium-Resorption im Darm sowie im Greisenalter ist der Bedarf an Vitamin D deutlich erhöht.

Wird die täglich benötigte Vitamin D-Menge dem Körper nicht zugeführt, so kommt es je nach Alter zur Rachitis, Spät-Rachitis oder Osteomalacie (Jesserer (52)). Die Berücksichtigung der Höhe des täglichen Vitamin D-Bedarfs ist nicht nur zur Vermeidung der eben genannten Mangelerscheinungen von wesentlicher Bedeutung, sondern sie spielt auch bei der Frage der im nächsten Abschnitt zu behandelnden Vitamin D-Hypervitaminose eine entscheidende Rolle.

Die Frage nach dem Wirkungsmechanismus des Vitamin D auf die Hauttuberkulose lässt sich noch nicht einheitlich beantworten. Ein bakteriostatischer oder bakterizider

Effekt auf das *Mycobacterium tuberculosis* konnte bisher *in vitro* nicht sicher nachgewiesen werden. Auch für die Beeinflussung des Tuberkelbakterienwachstums durch einen mittels Vitamin D freigesetzten oder aktivierten Stoff liegen keine eindeutigen Ergebnisse vor. Dagegen wird von vielen Autoren zu dieser Frage die Hauptwirkung des Vitamin D in einer lokalen, für das Tuberkelbakterienwachstum ungünstigen Terrainänderung gesehen. (Übersicht bei Kalkoff (56c)).

Nebenwirkungen des Vitamin D

Wie im vorangegangenen Kapitel bereits angeführt wurde, wird der durchschnittliche Vitamin D-Bedarf des Erwachsenen mit etwa 400 IE täglich angegeben. Sichere Angaben über einen toxischen Grenzwert können deshalb nicht gemacht werden, da grosse individuelle Unterschiede in der Empfindlichkeit bestehen. So können einerseits schon nach sehr niedrigen, durchaus noch im physiologischen Bereich liegenden Vitamin D-Gaben Intoxikationen auftreten, als auch andererseits ausgesprochene Resistenzen gegenüber Vitamin D zur Beobachtung gelangen.

Von den Faktoren, die zusätzlich imstande sind, die Vitamin D-Empfindlichkeit herabzusetzen, seien hier gleichzeitig erhöhte Calcium-Zufuhr mit der Nahrung (Milch-Alkali-Syndrom),

körperliche Ruhigstellung, Flüssigkeitsmangel und Nierenfunktionsstörungen angeführt (Hövels und Reiss (44)).

Je nach der Grösse der verabreichten Vitamin D-Menge innerhalb einer bestimmten Zeitspanne sind akute und chronische Vergiftungserscheinungen möglich.

In den mehr akuten Fällen treten die ersten Symptome manchmal schon bald nach dem Beginn einer Vitamin D-Therapie auf. Klinisch können sie sich in Appetitlosigkeit, Erbrechen, zunehmendem Gewichtsverlust, subfebrilen Temperaturen, Obstipation oder gelegentlich auch Durchfällen sowie Schmerzen in der Nackengegend äussern (Reinwein (89)). Von seiten der Nieren findet sich zunächst nur eine mässiggradige Mikrahämaturie, Zylindrurie und Albuminurie neben der diagnoseweisenden vermehrten Hypercalcurie. Diese erhöhte Calcium-Ausscheidung, die von einer ebenfalls vermehrten Phosphatausscheidung begleitet ist, ist nur mit einer zusätzlichen Wasserausscheidung möglich. Klinisch resultiert daraus wiederum zuerst eine Polyurie und durch sie erzwungen eine Polydipsie.

Wird zu diesem Zeitpunkt die Vitamin D-Therapie nicht abgesetzt, oder wird das Krankheitsbild durch die oben als für die Intoxikation wegbahnend angeführten Faktoren kompliziert, so kommt es zur Entwicklung einer Niereninsuffizienz mit Hypertension, Isosthenurie und Anstieg

der harnpflichtigen Substanzen im Blut, eventuell zur Urämie mit tödlichem Ausgang.

In den unbemerkt sich chronisch entwickelnden Fällen kommt es an den Nieren, den Lungen sowie an Herz und Gefäßen - Organen, in denen durch Säureabgabe ein relativ alkalisches Milieu herrscht, - zu Kalkablagerungen, während am Knochen eine ausgesprochene Osteoporose zu Tage tritt (Speil-Ostheim (95)).

Die gestörte Nierenfunktion nimmt also bei jeder Form der Vitamin D-Intoxikation eine zentrale Stellung ein. Die ersten, auch experimentell nachgewiesenen Funktionsstörungen betreffen die glomeruläre Filtrationsleistung im Sinne einer Herabsetzung derselben. In diesem Stadium sind die tubulären Nierenfunktionen noch unbeeinflusst, so dass eine Unterbrechung der Vitamin D-Zufuhr zu einer vollständigen Restitutio ad integrum führt (Zweymüller (110)).

Da durch die Verabreichung von Vitamin D ein Ansteigen des Calcium-Blutspiegels durch vermehrte Calcium-Resorption aus dem Darm erfolgt und andererseits Vitamin D auch die tubuläre Phosphatrückresorption vermindert, tritt eine vermehrte Ausscheidung von Calcium und Phosphor über die Niere ein. Diese Hyperphosphaturie hat eine

Hypophosphatämie zur Folge zu deren Ausgleich wiederum Phosphor-Calcium aus dem Knochen mobilisiert wird, wodurch es zur weiteren Zunahme der Hypercalcämie und Hypercalcurie kommt (Speil-Ostheim (95)). Da bei fortschreitender Intoxikation auch eine Verminderung der tubulären Nierenleistungen hinzutritt, kann die Niere das vermehrt angebotene Calcium nicht mehr ausscheiden, so dass es zum Krankheitsbild der Nephrocalcinose kommt (Zweymüller (110)).

In jüngster Zeit wird von der Arbeitsgruppe A.J. Beuren (8) auf die womöglich teratogene Wirkung von während der Schwangerschaft verabreichten hohen Vitamin D-Dosen aufmerksam gemacht. Es findet sich in solchen Fällen bei den erkrankten Kindern ein scharf umrissenes Syndrom, bestehend aus einer supra- und subaortalen Aortenstenose, multiplen peripheren Pulmonalstenosen, geistiger Retardierung und charakteristischer Facies. Gelegentlich ist dieses Syndrom mit einer Hypercalcämie und einer herabgesetzten Vitamin D-Sensibilität verbunden.

Die während einer Vitamin D-Behandlung am Hautorgan zu beobachtenden Nebenwirkungen sind zum grössten Teil recht uncharakteristisch und bisher immer nur in vereinzelt Fällen beobachtet worden. So sind durch Vitamin D ausgelöste

Hauteffloreszenzen in Abhängigkeit von der Grundkrankheit von solchen, die in keinem Zusammenhang mit dem behandelten Leiden stehen, zu unterscheiden.

Erstere betreffen vorwiegend Kranke, die wegen einer Hauttuberkulose mit Vitamin D behandelt wurden und sind hauptsächlich als id-Reaktionen aufzufassen. Lomholt (68b) berichtet über das Auftreten eines exanthematischen papulonekrotischen Tuberkulides. Weitere gleichartige Beobachtungen sind von Nékam (78), Kalkoff (56b), Schulz (93) und anderen mitgeteilt worden. Weniger häufig kann auch ein Lichen scrophulosorum auftreten (Riehl (90), Grzybowski und Miedzinski (38)). In selteneren Fällen wurde während einer Vitamin D-Behandlung auch die Entstehung eines Granuloma anulare beobachtet (Jordan (54b), Jelke (51), Schulz (93)). Umgekehrt berichtet Günther (39) über die Abheilung eines Granuloma anulare während einer Vitamin D-Behandlung. Das Erscheinen von Tuberkuliden zwingt nicht, die Vitamin D-Medikation zu unterbrechen, denn sie bilden sich trotz weiterer Fortsetzung der Behandlung wieder zurück (Adam (1)).

Es hat auch nicht an Stimmen gefehlt, die das Auftreten von sogenannten Lupus-Karzinomen mit der vorangegangenen Vitamin D-Therapie in ursächlichem Zusammenhang sehen wollten (Jaeger (49), Stauffer (96), Gandola (33), Firaz (28), Michalowski und Kudejko (75)). Experimentelle Untersuchungen zu dieser Fragestellung von Hammerschmidt und Korting (41) am Benzpyrensarkom der Ratte und von Beutnagel, Eisenlohr und Korting (9) am Benzpyren-carcinom der weissen Maus liessen keinen wachstumsfördernden Einfluss des Vitamin D₂ auf diese Tumoren erkennen.

Zur Gruppe der Hautveränderungen, die ohne Zusammenhang mit dem Grundleiden während einer Vitamin D-Behandlung auftreten können, gehören die von zahlreichen Autoren beobachteten Pigmentverschiebungen (u.a. Jadasohn (48), Feer (26), Lutz (70)). Desgleichen können sich gelegentlich akute nässende Gesichtsektzeme (Pfister and Webster (83), Dürr (22) einstellen. Howard u. Meyer (47) berichten über das Auftreten einer Prurigo nodularis, Degos und Mitarbeiter (17) beobachteten follikuläre Keratosen. Ebenfalls als Einzelbeobachtung liegen Fallbeschreibungen von Levat und Brette (66), Korting und Miowski (60), Braun (10b), Schwarzkopf (94) und Dürr (22) über das Entstehen Akne vulgaris-ähnlicher Effloreszenzen während einer Vitamin D-Therapie vor.

Die Nebenwirkungen einer Vitamin D-Therapie in hohen Dosen können sich unter anderem auch am Auge manifestieren. Meist handelt es sich hierbei um Keratokonjunktivitiden mit und ohne Phlyktänen (Walsh und Howard (104)). Andere Autoren (Chaplin, Clark und Ropes (14) und Gifford und Magiure (35)) berichten über das Auftreten einer bandförmigen Keratitis. Natürlich kann es auch im Rahmen einer Vitamin D induzierten Nephrokalzinose zu metastatischen Kalkablagerungen in Konjunktiva, Sklera und Kornea kommen (Gartner und Rubner (34) und Meyer und Mitarbeiter (74)). Diener (18) führte bei Lupuskranken während der hochdosierten Vitamin D-Behandlung Augenhintergrundsuntersuchungen durch und fand, dass von 42 Kranken 19 Netzhautblutungen aufwiesen und dass sich diese nach Absetzen des Mittels schnell wieder folgenlos resorbierten. Bei Lupuskranken, die keine Vitamin D-Behandlung erhielten, kamen gleichartige Veränderungen nicht vor. Diener glaubte mit dieser Beobachtung ein relativ sicheres Zeichen für eine beginnende Vitamin D-Intoxikation gefunden zu haben. Leider bestätigte sich diese Hoffnung nicht, wie die von Wulf und Ullerich (108) durchgeführten Nachuntersuchungen an einem gleichartigen Krankengut, welches aber zum Teil schon anderweitige Vitamin D-Intoxikationszeichen aufwies, ergaben, da bei keinem einzigen Patienten Netzhautblutungen gefunden wurden.

Die mit Vitamin D behandelten Hauttuberkulösen sind jedoch nicht nur betreffs ihres Calciumhaushaltes als wesentliche Gefahrenquelle unter der Therapie genau zu kontrollieren, sondern es ist auch sorgfältig auf die Möglichkeit der Aktivierung anderweitiger Organtuberkulösen zu achten. Derartige Vorkommnisse wurden von Zeller (109), Prosser und Vosicky (87), Braun (10a), Lenggenhager (65) und zahlreichen anderen berichtet.

Zur eigenen Fragestellung

Aus dem bisher Dargelegten geht hervor, dass sowohl bei der Stoßtherapie mit grossen Vigantol-Mengen als auch bei der protrahierten Therapieform mit kleinen Vigantol-Dosen der physiologische Vitamin D-Bedarf von etwa 400 IE ($= 10 \mu\text{g}$) weit überschritten wird. Experimentelle Untersuchungen am Kaninchen zeigten, dass bei Zufuhr grosser Dosen Vigantol der Tod schon nach 4 - 6 Tagen eintrat; aber auch die tägliche Verabreichung kleiner Vigantol-Mengen führte in einem gewissen Prozentsatz der Tiere, unter Nachlassen der Fresslust, Durchfällen und Gewichtsabnahme zum Tode (Pfannenstiel (82)). Dieses Vigantol entsprach zu dem damaligen Zeitpunkt noch nicht dem reinen, kristallisierten Vitamin D₂, so dass später angenommen wurde, die toxische Wirkung wäre lediglich auf die bei der Ergosterin-Bestrahlung entstehenden Begleitprodukte

zurückzuführen. Diese Annahmen treffen jedoch nicht ganz zu. Die ungefähre Grenzdosis, bei der nach mehrwöchiger täglicher Verabreichung von kristallisiertem Vitamin D₂ Vergiftungserscheinungen auftreten, liegt nach den Angaben von Stepp, Kühnau und Schroeder (97) bei dem 200-fachen des physiologischen Tagesbedarfs. Dies sind Mengen, die während der Vigantol-Behandlung Hauttüberkulöser durchaus erreicht werden.

Weiterhin konnte Baier (3) nachweisen, dass parallel zur verabreichten Vitamin D-Menge die Calcium-Ausscheidung im Urin ansteigt und auch nach Absetzen der Behandlung noch über einige Zeit bestehen bleibt. Zeller (109) beobachtete bei seinen Lupus vulgaris-Kranken in etwa einem Drittel der Fälle während der Vigantol-Kur einen geringfügigen Anstieg der Rest-N-Werte. Auch war relativ oft im Volhardschen Wasserversuch die Konzentrationsfähigkeit der Nieren eingeschränkt. Gleichartige Ergebnisse wurden auch von Kalkoff und Rausch (57) mitgeteilt. Nach den Angaben dieser Autoren benötigt die Niere nach einem einmaligen Vigantol-Stoß von 15 - 25 mg etwa 25 Tage um wieder ihre normale Funktionstüchtigkeit zu erhalten. Wird die Vigantol-Therapie vor dieser unbedingt notwendigen "Erholungspause" fortgesetzt, so ist mit einem wesentlich höheren Anteil von Nierenschädigungen zu rechnen.

Da man auf diese Gefahren einerseits erst um 1949/50 aufmerksam wurde, andererseits eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion durch Vigantol während der Lupus-Behandlung überhaupt in Abrede gestellt wurde (86), erschien es von Interesse, ob sich mehrere Jahre nach Abschluss der Vitamin D-Behandlung Therapie-Folgeschäden von seiten der Niere aufdecken liessen.

Untersuchungsgang und Methodik

a. Klinischer Teil

Die Auswahl der Hauttuberkulösen für die vorliegende Untersuchung erfolgte an Hand der Karteiunterlagen des Landeslupusbeauftragten für Rheinland-Pfalz.* Untersucht wurden 25 an Hauttuberkulose erkrankte Patienten, von denen im einzelnen 22 an einem Lupus vulgaris und je 1 Patient an einer Tuberculosis cutis verrucosa, einem Erythema induratum Bazin und einem Scrofuloderm erkrankt waren. Davon entfielen auf das weibliche Geschlecht 20 und auf das männliche 5 Personen. Voraussetzung für die Einbeziehung in die Nachuntersuchung war die Möglichkeit

* An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. E. Keining für die freundliche Bereitstellung dieser Unterlagen danken.

eines lückenlosen Nachweises der zugeführten Vitamin D-Menge.

Als Vergleichsgruppe wurde zu jedem mit Vitamin-D behandelten Patienten ein in Geschlecht und Alter entsprechender Hautkranker gewählt, welcher nie mit Vitamin D behandelt worden war und bei dem kein Anhalt für eine überstandene oder noch bestehende Nierenkrankheit, einen Diabetes mellitus oder eine Erkrankung des Knochensystems vorlag. Im einzelnen handelte es sich um folgende Hautkrankheiten: Jeweils 1-mal Retothelsarkom, Furunkel, Pityriasis versicolor, Melanosis circumscripta praeblastomatosa, Basaliom, Lupus vulgaris, Akne vulgaris, Adenoma sebaceum, Röntgenulcus, Ulcus cruris arterioscleroticum, vulgäres Ekzem, seborrhoisches Ekzem, Soormykose, Erythematodes chronicus, Paget der linken Mamma, Ecthymata, 2-mal Psoriasis vulgaris, 3-mal Ulcus cruris postthromboticum und 4-mal Urticaria chronica.

Sämtliche Untersuchungen wurden während eines mehrtägigen stationären Aufenthaltes durchgeführt. Für die Beurteilung des Blutdruckes wurde der niedrigste von 4 an aufeinanderfolgenden Tagen im Liegen gemessenen Werten gewählt.

Das Serum Calcium wurde mit dem Flammenphotometer PF 5 von der Firma Carl Zeiss nach den zugehörigen Bestimmungsvorschriften ermittelt. Dazu erfolgte die Blutentnahme aus der ungestauten Vene, dann Zentrifugieren der Probe für 10 - 15 Minuten. Nach Ablösen des Fibrinpfropfes wurde ein zweites Mal für die gleiche Zeit zentrifugiert. Die erforderliche Serummenge wurde im Verhältnis 1:20 mit einer calciumfreien Titrisol (Nr. 9979) Verdünnungslösung gemischt. Nach vorangegangener O-Einstellung des Gerätes mit einer Calcium-Blindlösung (Titrisol Nr. 9978 1:20 verdünnt) erfolgte die Eichung des Gerätes mit der Haupteichlösung (Titrisol Nr. 9976 1:20 verdünnt). Es schloss sich nun die Messung der verdünnten Serumprobe an. Wegen des hohen Natriumgehaltes des Serums im Vergleich zur Calciumkonzentration musste der Einfluss von Natrium auf die Bestimmung des Calciums berücksichtigt werden. Es wurde deshalb auch der Serum-Natriumgehalt bestimmt und danach eine entsprechende, aus der Bedienungsanleitung zu entnehmende, Korrektur des Calciumwertes vorgenommen.

Die Bestimmung des Serumkreatinins erfolgte nach der Methode von Popper, Mandel und Mayer: Enteiweissung des Serums mit gesättigter Pikrinsäure. Nach Zugabe

von Natronlauge Messung der Extinktion des gebildeten Farbkomplexes in 20mm-Küvetten mit Hg-Filter 546 nm im Photometer Eppendorf.

Die Calciumbestimmung im Harn wurde nach Sulkovitsch im 24-Stunden-Sammelurin durchgeführt, nachdem die Patienten am Vortag weder Milch noch Milchprodukte erhalten hatten. Durch das Sulkovitsch-Reagenz wird das ausgeschiedene Calcium in saurem Milieu als Calciumoxalat gefällt und lässt somit eine grob quantitative Bewertung der Urincalciumausscheidung zu.

Zur Bestimmung des Rest-N wurden die Urease-Teststreifen der Firma Goedecke verwandt. Es wurden dazu 0,2 ml frisches Serum in ein kleines Reagenzglas mit rundem Boden pipettiert und ein Teststreifen senkrecht so in das Reagenzglas gestellt, dass sein unteres Ende ins Serum tauchte. Die Inkubation erfolgte bei Zimmertemperatur für 30 min. Danach wurde die obere Grenze der blauen Farbsäule auf dem Teststreifen mit einem Bleistiftstrich markiert und mit einer Schablone der zugehörige Harnstoff-N-Wert abgelesen. Die Höhe des Rest-N wurde nach folgender Formel errechnet: $\text{Harnstoff-N} \times 1,07 + 10 = \text{Rest-N}$.

Für den Wasser- und Konzentrationsversuch nach Volhard blieben die Patienten morgens nüchtern und erhielten um 8 Uhr nach Entleerung der Harnblase 1500 ml dünnen Tee, den sie innerhalb von 30 min trinken mussten. Danach wurden, die Patienten blieben weiterhin nüchtern, bis 12 Uhr halbstündlich die Urinportionen gemessen und ihr spezifisches Gewicht bestimmt. Ab 12 Uhr erhielten die Patienten ausschliesslich Trockendiät und die Urinportionen wurden alle zwei Stunden bis um 20 Uhr und der Nachturin von 20 Uhr bis zum nächsten Morgen 8 Uhr gesammelt und in Bezug auf Menge und spezifisches Gewicht geprüft.

Bei der weiteren Urinuntersuchung wurde routinemässig auf das Vorliegen einer Protein- und Glucosurie geachtet, sowie eine mikroskopische Sedimentuntersuchung durchgeführt.

b. Statistischer Teil

Die erhaltenen Untersuchungsergebnisse wurden statistisch mit Hilfe 1. des t-Testes, 2. der einfachen Varianzanalyse und 3. dem Vorzeichentest auf Signifikanz geprüft.

1. Mittels des t-Testes bei paarweiser Anordnung soll überprüft werden, ob sich mit den gegebenen Stichproben die 0-Hypothese verwerfen lässt, d.h. dass mit der geforderten Irrtumswahrscheinlichkeit von $P = 0,05$ und $P = 0,01$ keine Übereinstimmung der beiden Untersuchungsgruppen besteht.

2. Mit der einfachen Varianzanalyse wird geprüft, ob die Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen statistisch gesichert grösser sind als die Streuung innerhalb einer der untersuchten Gruppen. Das Verhältnis $F = \frac{s_2^2}{s_1^2}$ der

Varianzen zwischen den Vergleichsgruppen s_2^2 zum Verhältnis der Varianzen innerhalb der Vergleichsgruppen s_1^2 wird mit einem tabellierten Grenzwert von F (Wissenschaftliche Tabellen Geigy (111)) verglichen. Ist der aus der Versuchsanordnung stammende F-Wert grösser als der für die gewählte Irrtumswahrscheinlichkeit und für die dazugehörigen Freiheitsgrade tabellierte F-Wert, so sind die in der Versuchsordnung beobachteten Unterschiede zwischen den verschiedenen Vergleichsgruppen statistisch gesichert.

3. Mit dem Zeichentest lassen sich die Differenzen gepaarter Beobachtungen auf Signifikanz überprüfen. Die Nullhypothese, die darin besteht, dass sich die gefundenen Differenzen durchschnittlich von Null nicht unterscheiden, also gleich viele Differenzen grösser und gleich viele kleiner als Null sind, lässt sich mit ihm bestätigen oder verwerfen.

Die der Anzahl der Versuche entsprechenden Vertrauensgrenzen wurden den Wissenschaftlichen Tabellen Geigy (111) entnommen.

Ergebnisse

Die ermittelten Einzelergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen zusammengestellt. So enthalten die Tabellen 1 - 3 die Patienten gruppiert nach der Gesamtdosierung von Vitamin D; sie sind den alters- und geschlechtsentsprechenden Vergleichspersonen ohne Vitamin D-Therapie in den Tabellen I - III gegenübergestellt. (Tabelle 1 : bis 500 mg Vitamin D; Tabelle 2 : 500 bis 1000 mg Vitamin D; Tabelle 3 : über 1000 mg Vitamin D Gesamtdosierung).

In keinem Falle waren im Harn chemisch Eiweiss, Zucker oder mikroskopisch Erythrocyten und Zylinder nachzuweisen. Bei

mehreren Kranken fanden sich jedoch im Harnsediment bis zu 10 Leukocyten pro Blickfeld.

Mittels des t-Testes bei paarweiser Anordnung wurden die Unterschiede beider Gesamtkollektive gegeneinander auf Signifikanz überprüft. Für die Werte von Serum-Calcium, Rest-N, Serum-Kreatinin und maximale Urinkonzentration lag die Irrtumswahrscheinlichkeit P über 5 %. Sie lassen damit keinen statistisch zu sichernden Unterschied erkennen. Der Vergleich der Mittelwerte für den systolischen und diastolischen Blutdruck ergab, dass der erstere bei dem mit Vitamin D behandelten Kollektiv um 9 % und der diastolische um 14 % höher als in der Kontrollgruppe lag. Sowohl für die systolischen als auch für die diastolischen Blutdruckwerte lag P im t-Test unter 1 %, so dass diese Unterschiede als statistisch gesichert anzusehen sind.

Auch mit der einfachen Varianzanalyse konnte bei Gruppierung nach verabreichter Vitamin D-Gesamtmenge für die diastolischen Blutdruckwerte ein statistisch gesicherter ($P < 1\%$) und für die systolischen Blutdruckwerte ein statistisch auffälliger ($P = 5\%$) Unterschied gefunden werden.

Um die Frage zu überprüfen, ob die Unterschiede der Blutdruckwerte sich auf alle drei Gruppen gleichmässig verteilen, wurden die Patienten der Tabellen 1 - 3 mit ihren entsprechenden Kontrollpersonen der Gruppen I - III für jede Gruppe gesondert nochmals mit dem t-Test verglichen. Hierbei fand sich lediglich in Gruppe 2 (500 - 1000 mg Vit D), dass der diastolische Blutdruckwert statistisch auffällig ($P < 5\%$) höher war. Dies liegt wahrscheinlich daran, dass die Zahl der beobachteten Personen nach Aufsplitterung der Gesamtbehandlungsgruppe zu klein war, so dass der erforderliche F Grenzwert nicht erreicht wurde. Zumindest bei den Dosierungen von 500 - 1000 mg Vit D-Gesamtdosis liegt aber eine statistische Auffälligkeit vor. Eine Überprüfung dieser Ergebnisse mit einem umfangreicheren Patientengut wird daher wahrscheinlich zu gesicherten Unterschieden führen. Es ergab sich nun die Fragestellung in-wieweit die vorliegenden statistisch gesicherten und statistisch auffälligen Werte für den systolischen und diastolischen Blutdruck bei Gruppierung nach anderen Gesichtspunkten weitere Aufschlüsse ermöglichen. Dazu wurde zunächst eine Unterteilung nach der Behandlungsdauer mit Vitamin D vorgenommen. Tabelle 4 umfasst die Kranken, die 1 - 2 Jahre und Tabelle 5 diejenigen,

die 3 - 9 Jahre so behandelt wurden. In dieser Gliederung fand sich bei einer Behandlungsdauer von 1 - 2 Jahren für den diastolischen Blutdruck und bei einer Behandlungsdauer von 3 - 9 Jahren für den systolischen Blutdruck im t-Test ein Unterschied mit der Irrtumswahrscheinlichkeit von $1\% < P < 5\%$. Mit der einfachen Varianzanalyse fand sich für den systolischen Blutdruck wiederum $1\% < P < 5\%$; für den diastolischen Blutdruck konnte jedoch ein statistisch gesicherter Unterschied ($P < 1\%$) errechnet werden. Beim Vergleich der Behandelten untereinander mit Hilfe einer einfachen Varianzanalyse konnte kein Unterschied nachgewiesen werden ($P > 5\%$).

Des weiteren wurde eine Unterteilung nach dem Lebensalter bei Beginn der Vitamin D-Therapie vorgenommen. In Tab. 6 ist die Altersgruppe bis 39 Jahre, in Tabelle 7 die Altersgruppe 40 - 49 Jahre und in Tabelle 8 die Altersgruppe über 50 Jahre zusammengefasst. Im t-Test lag die Irrtumswahrscheinlichkeit bei der Altersgruppe über 50 Jahre sowohl für den systolischen als auch für den diastolischen Blutdruck bei $P < 1\%$. Somit besteht ein statistisch gesicherter Unterschied zur entsprechenden Kontrollgruppe. Die Varianzanalyse ergab nur für die systolischen Blutdruckwerte einen statistisch gesicherten Unterschied

($P < 1\%$). Die diastolischen Blutdruckwerte lagen im statistisch auffälligen ($P < 5\%$) Bereich. Eine weitere Bestätigung, dass die Blutdruckwerte der mit Vitamin D Behandelten erhöht sind, ergab sich im Zeichentest. Hier lagen sowohl die systolischen als auch die diastolischen Blutdruckwerte für das Vitamin D-Gesamtkollektiv gesichert höher als die zu erwartenden Normalwerte. Dagegen ergab sich mit diesem Test für die systolischen und die diastolischen Blutdruckwerte der Kontrollpersonen keine statistische Auffälligkeit. Siehe hierzu graphische Darstellungen Abb. 1 - 6.

Diskussion:

Die vorliegende Untersuchung beruht auf einer nur relativ kleinen Patientenzahl. Dies ist dadurch bedingt, dass der weitaus grösste Teil der vom Landeslupusbeauftragten mitbetreuten Kranken von ihm nur ein- bis zweimal jährlich einer Verlaufsbeobachtung unterzogen wurde und in der Zwischenzeit die spezifische Behandlung in den Händen der Hausärzte und der niedergelassenen Dermatologen lag. Von diesen nicht kontinuierlich an der Mainzer Hautklinik behandelten Patienten, waren keine Angaben über die verab-

reichten Vit D-Mengen zu erhalten, weshalb sie für die vorliegende Analyse nicht mitgewertet werden konnten. Weitere, die Anzahl begrenzende Faktoren waren einerseits ein sehr hohes Alter mancher Kranken, so dass sie nicht mehr reisefähig waren, als auch andererseits eine oft ablehnende Haltung der Betroffenen gegenüber einer Nachuntersuchung.

Auffallend ist auch das Überwiegen der weiblichen Patienten (Frauen: Männer= 4:1), was sicherlich nicht nur durch die Folgen des zweiten Weltkrieges zu erklären ist.

Kalkoff (56a) untersuchte den Altersaufbau von 1322 männlichen und 2192 weiblichen Lupuskranken und kam dabei zu dem interessanten Ergebnis, dass ab einem Alter von 40 - 49 Jahren eine dauernde Abnahme der männlichen Kranken, bei den Frauen dagegen eine deutliche Zunahme festzustellen war. Er nimmt an, dass bei der Frau die in diesem Altersabschnitt stattfindende hormonale Umstellung die Exacerbation latenter Herde und auch das Auftreten von Neuerkrankungen begünstigt.

Zahlreiche Literaturangaben belegen, dass es während einer Vigantol-Behandlung der Hauttuberkulose mit den zuvor angegebenen Dosen (s.S. 8 u. 9) zu akuten Intoxikationserscheinungen mit Todesfolge kommen kann (z.B.

Brett u. Eckes (12)). Als schwerwiegendste Komplikation haben Nierenschädigungen funktioneller und anatomisch-pathologischer Art zu gelten. Tierexperimentell konnte Nünchert (79) am Meerschweinchen nachweisen, dass nach einer Langzeitverabreichung von Vit.D die zunächst überhöhten Serum Calcium-Werte bald wieder zur Norm abfielen. In den Nieren konnte aber auf jeden Fall eine Vermehrung der Kalkablagerungen gegenüber unbehandelten Vergleichstieren nachgewiesen werden. Das Ausmass der "Verkalkung" war von Dosis und Verabreichungsdauer des Vitamines abhängig.

Wenn von seltenen Ausnahmen abgesehen wird, so lässt sich im allgemeinen unter einer Vitamin D-Behandlung keine Hypercalcämie nachweisen, was an einem grösseren Patientengut von Proppe (85) sicher belegt werden konnte. Trotzdem wird Calcium im Harn vermehrt ausgeschieden (Baier (3)) und gleichzeitig in zahlreichen inneren Organen - wie Lungen, Herz, Magen, Nieren - abgelagert. Dass ausgedehnte Nephrocalcinosen einerseits nicht von einer Vitamin D-Intoxikation begleitet sein müssen und andererseits noch jahrelang nach Absetzen der Vitamin-Therapie nachgewiesen werden können, beweisen die Beobachtungen von Dinkel (19) und Pfaffenschlager (81). Eine Hypercalcämie wird erst dann mani-

fest, wenn bereits die Vitamin D-Intoxikation eingetreten ist. Serum-Calcium-Bestimmungen sind demnach nicht dazu geeignet, eine Vitamin D-Überdosierung rechtzeitig zu erkennen.

Von Jordan (53) wurde bei 153 Kranken während und nach Abschluss der Vitamin D-Behandlung (Dosis: jeden 2. Tag 10 mg Vigantol forte, ab 400 mg jeden 3. Tag 10 mg) die Nierenfunktion anhand des Volhardschen Wasserversuches überprüft. In 60 % der Fälle waren während der Therapie pathologische Befunde zu erheben, jedoch normalisierten sich diese nach Absetzen des Vitamin D wieder. Von Proppe und Gerauer (86) werden diese von Jordan (53) sowie auch von Kalkoff und Rausch (57) publizierten Befunde aufgrund eigener Nachuntersuchungen bezweifelt. Jedoch basiert diese Nachuntersuchung sowohl auf einem wesentlich kleineren Krankengut als auch auf einer niedrigeren Vitamin D-Dosierung. In einer sorgfältig angelegten Studie zur Bedeutung der Nierenfunktionsprüfung bei hochdosierter Vitamin D-Therapie konnten dann Ehring, Heite, Kalkoff und Rausch (23) zeigen, "dass die Änderung im Ausfall der Nierenfunktionsprüfung nach Volhard kein statistisches Kunstprodukt darstellt, sondern eine Störung anzeigt, die

von der Höhe der Vitamin D₂-Dosierung in der Zeiteinheit abhängt, nur einen Teil der Patienten trifft und die Vitamin D₂-Empfindlichen relativ früh befällt".

Die bisher aufgeführten Untersuchungen zur Frage einer Schädigung der Nierenfunktion durch Vitamin D bei der Behandlung Hauttuberkulöser erstrecken sich entweder auf die Zeit während der Vitamin D-Verabreichung oder auf einen mehr oder minder kurzen Zeitraum nach Abschluss der Behandlung. Berichte über Nachuntersuchungen, die erst einige Jahre nach Beendigung der Vitamin D-Therapie erfolgten, liegen nicht vor. Die eigenen Ergebnisse zeigen, dass sich Serum-Calcium, Rest-N, Serum-Kreatinin und Harn-Calcium bei den mit Vitamin D behandelten Patienten und der Kontrollgruppe statistisch nicht unterscheiden. In Übereinstimmung mit der zuvor angeführten Literatur war dies auch nicht zu erwarten.

Auffallend sind die im eigenen Gesamtkollektiv statistisch gesicherten erhöhten systolischen und diastolischen Blutdruckwerte der mit Vitamin D Behandelten. Ein Hinweis darauf, dass der Blutdruck während der Vitamin D-Therapie geringfügig ansteigen kann, findet sich lediglich bei Zeller (109) und Walther (105). Beide Autoren erwähnen dies nur nebenbei und gehen nicht weiter auf diese Frage-

stellung ein. Die Aufgliederung des eigenen Untersuchungsgutes nach verabreichter Vitamin D-Gesamtmenge, Behandlungsdauer und Alter bei Beginn der Therapie erlaubt jedoch eine zusätzliche Aussage, obwohl diese wegen der kleinen Patientenzahl und der teilweise nur im t-Test nachweisbaren statistischen Sicherungen mit Zurückhaltung zu bewerten ist. So liegt die Erhöhung des diastolischen Blutdruckwertes bei der Gruppe, die insgesamt 500 - 1000 mg Vitamin D erhielt, gegenüber der Kontrollgruppe im statistisch auffälligen Bereich. Dagegen liess sich das Ansteigen des systolischen als auch des diastolischen Blutdruckwertes für die Altersgruppe, in der die Behandlung erst nach dem 50. Lebensjahr begann, statistisch sichern.

Die Deutung der vorliegenden Ergebnisse lässt nun zwei Möglichkeiten zu. Es kann angenommen werden, dass bei einem Behandlungsbeginn mit Vitamin D erst im fortgeschrittenen Alter bereits latente Nierenfunktionsstörungen vorlagen oder dass bei den höheren Vitamin D-Gesamtdosen, die bei gleichbleibender Dosierung zwangsläufig einer längeren Behandlungsdauer entsprechen, die eingeschalteten Erholungspausen für die Nieren doch zu kurz waren. Andererseits erscheint aber auch die Hypothese berechtigt, dass

es während der Vitamin D-Behandlung in Abhängigkeit von Dosis und Zeit zu irreversiblen Kalkeinlagerungen in den Nieren kam, die später im Zusammenhang mit dem physiologischen Altersprozess oder durch weitere unterschwellige Nierenschädigungen eine Erhöhung des Blutdrucks zur Folge hatten. Zur Stützung dieser Ansicht kann die Beobachtung von Pfaffenschlager (81) dienen, der beobachtete, dass 12 Jahre nach einer ausgeheilten Vitamin D-Intoxikation im Verlaufe einer Schwangerschaft eine dekompensierte nephrogene Hypertonie auftrat.

Zusammenfassung

Einleitend wird eine kurze geschichtliche Darstellung des Lupus-Begriffes gegeben und im folgenden Kapitel auf die bisher angewandten verschiedenen "Lupus-Therapieformen" eingegangen. In diesem Rahmen wird die Behandlung mit Vitamin D besonders berücksichtigt. Danach werden Physiologie und Pharmakologie der D-Vitamine besprochen und die Folgen einer Überdosierung (u.a. Nierenschädigungen) aufgezeigt. Ob während einer Vitamin D-Behandlung der Hauttuberkulosekranken bei genauer Dosierung und entsprechenden Erholungspausen mit dauernden Nierenschädigungen zu rechnen

war, wurde von den einzelnen Therapeuten sehr unterschiedlich beurteilt. Es wurden deshalb 25 Patienten (20 Frauen und 5 Männer), die wegen einer Hauttuberkulose eine Vitamin D-Therapie erhalten hatten, auf das Vorliegen einer Nierenerkrankung untersucht. Überprüft wurden dazu während eines kurzfristigen stationären Aufenthaltes der Blutdruck, Serum-Calcium, Serum-Kreatinin, Rest-N, die Harn-Calcium-Ausscheidung, Urinstatus und der Volhardsche Wasser- und Konzentrationsversuch. Als Kontrollgruppe dienten dem Geschlecht und Alter entsprechende Hautkranke, die nie mit Vitamin D behandelt worden waren. Die erhaltenen Untersuchungsergebnisse wurden mittels des t-Testes, der einfachen Varianzanalyse und des Zeichentestes auf Signifikanz geprüft.

Folgende Ergebnisse weisen statistisch Unterschiede auf: Im Vitamin D-Gesamtkollektiv liegen die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte "gesichert" höher als im Kontrollkollektiv (t-Test). Bei der Aufgliederung nach der verabreichten Vitamin-D-Gesamtmenge (bis 500 mg Vit. D; 500 - 1000 mg Vit.D; über 1000 mg Vit.D) ist in der Gruppe Vitamin D-Gesamtdosis 500 - 1000 mg der diastolische Blutdruck "auffällig" höher gegenüber den Vergleichspersonen (t-Test). Auch zeigt die Einteilung nach der Behandlungsdauer (1 - 2 J.; 3 - 9 J.), dass der systolische

Blutdruck in der Vitamin D-Gruppe 3 - 9 J. "auffällig" höher als bei der Kontrollgruppe liegt (t-Test). In der Einteilung nach Alter bei Therapiebeginn (17 - 39 J.; 40 - 49 J.; 50 J. und älter) konnte für die Gruppe 50 Jahre und älter ein statistisch "gesicherter" erhöhter systolischer und diastolischer Blutdruck für die Vitamin D-Behandelten nachgewiesen werden (t-Test). Im Zeichentest lagen die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte der Vitamin D-Gruppe "gesichert" höher als die normalen Mittelwerte.

Die statistisch gesicherten erhöhten Blutdruckwerte bei den mit Vitamin D behandelten Kranken lassen einerseits die Annahme zu, dass bei einem Behandlungsbeginn erst im fortgeschrittenen Alter bereits latente Nierenfunktionsstörungen vorliegen oder dass bei längerdauernder Therapie die Erholungspausen letztlich doch zu kurz waren. Zum anderen besteht auch die Möglichkeit, dass während der Vitamin D-Behandlung irreversible Kalkeinlagerungen an den Nieren auftraten, die später gemeinsam mit dem normalen Alterungsprozess oder anderen unschwelligen Nierenschädigungen zur Blutdruckerhöhung führten.

Tab. 1 : Gesamtmenge an Vitamin D bis zu 500 mg

me schl.	Blutdruck (mmHg)	Serum-Ca (mval/l)	Rest-N (mg%)	Serum- Kreatinin (mg%)	Harn: maximales spez.Gew.	Ca im Harn (Sulkovitsch)
H.	150/100	5,1	31,0	0,68	1024	normal
A.	150/80	4,3	30,24	0,48	1040	normal
I.	150/100	4,2	25,8	0,68	1028	normal
E.	145/80	4,5	26,05	1,35	1040	normal
G.	170/110	4,6	34,05	2,32	1030	normal
C.	170/110	4,4	28,0	0,68	1036	normal
M.	190/120	4,9	39,24	0,87	1030	vermehrt
U.	130/90	4,8	23,37	0,46	1024	normal
R.	125/80	5,0	28,0	0,98	1028	nicht unter- sucht
S- $\bar{x}$	153/97	4,6	29,53	0,94	1031	

Tab. I : Kontrollpersonen zu Tab. 1

lfd. Nr.	Name Geschl.	Blutdruck (mmHg)	Serum-Ca (mval/l)	Rest-N (mg%)	Serum- Kreatinin (mg%)	Harn: maximales spez.Gew.	Ca im Ha- (Sulkovi-
I	F.J. m	130/80	4,2	28,7	1,27	1023	normal
II	R.A. w	145/100	5,0	64,2	0,39	1024	normal
III	S.M. w	140/95	5,1	36,7	0,48	1032	normal
IV	S.T. w	150/80	5,0	34,0	0,58	1024	normal
V	B.M. w	150/80	4,6	28,72	0,36	1024	normal
VI	W.J. w	160/90	4,0	26,0	1,06	1025	normal
VII	J.G. w	170/105	4,4	39,4	0,77	1030	normal
VIII	K.G. w	125/80	4,6	28,72	0,77	1030	normal
IX	I.B. m	140/80	3,9	23,3	0,87	1032	vermehrt
Durch- schnitts- wert		$\bar{x}$ 146/88	4,5	34,42	0,73	1027	

Tab. 2 : Gesamtmenge an Vitamin D 500 mg bis 1000 mg

Name Geschl.	Blutdruck (mmHg)	Serum-Ca (mval/l)	Rest-N (mg%)	Serum- Kreatinin (mg%)	Harn: maximales spez. Gew.	Ca im Harn (Sulkovitsch)
D.T. v	135/90	4,9	22,35	1,45	1034	normal
D.F. v	150/100	4,5	50,4	0,48	1026	normal
H.M. v	175/95	4,6	28,7	0,98	1026	normal
M.C. v	140/90	5,1	28,7	0,68	1030	normal
F.E. v	130/80	4,5	32,75	1,16	1026	normal
H.E. v	150/100	5,8	29,4	1,16	1022	normal
K.C. v	135/85	4,7	31,4	0,87	1030	normal
H.E. v	160/85	4,7	42,0	0,64	1024	vermehrt
ts- $\bar{x}$	147/91	4,8	33,21	0,93	1027	

Tab. II : Kontrollpersonen zu Tab. 2

lfd. Name	Blutdruck	Serum-Ca	Rest-N	Serum-	Harn:	Ca im Harn
Nr. Geschl.	(mmHg)	(mval/l)	(mg%)	Kreatinin	maximales	(Sulkoviti
				(mg%)	spez.Gew.	

X	R.R. w	110/70	5,0	26,0	0,77	1028	normal
XI	K.L. w	135/80	4,6	32,1	1,16	1027	normal
XII	H.M. w	150/85	4,8	31,4	0,98	1024	normal
XIII	K.M. w	160/95	4,9	31,4	0,48	1024	normal
XIV	S.I. w	150/80	5,0	36,7	0,97	1024	normal
XV	E.M. w	150/80	4,7	31,4	0,77	1030	normal
XVI	V.A. w	110/80	5,4	48,2	0,77	1023	normal
XVII	L.L. w	135/80	3,9	37,4	0,97	1025	vermehrt

Durch-							
schnitts-	$\bar{x}$	138/81	4,8	34,33	0,86	1026	
wert							

Tab. 3 : Gesamtmenge an Vitamin D über 1000 mg

fd. Name r. Geschl.	Blutdruck (mmHg)	Serum-Ca (mval/l)	Rest-N (mg%)	Serum- Kreatinin (mg%)	Harn: maximales spez.Gew.	Ca im Harn (Sulkovitsch)
8 S.E. w	170/120	4,6	36,7	0,58	1026	normal
19 W.L. m	200/110	4,2	23,4	1,48	1022	normal
20 K.E. w	160/100	4,9	31,4	0,87	1030	vermehrt
21 P.E. m	130/80	4,5	29,0	0,88	1015	stark milchi ge Trübung
22 G.H. w	210/140	4,4	28,7	1,54	1020	normal
23 B.R. w	150/100	4,5	36,4	0,68	1030	normal
24 C.H. m	145/95	4,6	26,0	0,87	1023	normal
25 L.L. w	150/75	4,1	33,6	0,89	1022	normal
Durch- schnitts- wert $\bar{x}$	164/103	4,5	30,65	0,97	1024	

Tab. 5 : Behandlungsdauer 3 - 9 Jahre

lfd. Nr.	Blutdruck (mmHg)	Serum-Ca (mval/l)	Rest-N (mg%)	Serum- Kreatinin (mg%)	Harn: maximales spez.Gew.
6	170/110	4,4	28,0	0,68	1036
18	170/120	4,6	36,7	0,58	1026
23	150/100	4,5	36,4	0,68	1030
1	150/100	5,1	31,0	0,68	1024
16	135/85	4,7	31,4	0,87	1030
19	200/110	4,2	23,4	1,48	1022
20	160/100	4,9	31,4	0,87	1030
22	210/140	4,4	28,7	1,54	1020
25	150/75	4,1	33,6	0,89	1022
21	130/80	4,5	29,0	0,88	1015

Durch- schnitts- wert	$\bar{x}$ 163/102	4,5	30,96	0,92	1026
-----------------------------	-------------------	-----	-------	------	------

Tab. 6 : Alter bei Therapiebeginn 17 - 39 Jahre

lfd. Nr.	Blutdruck (mmHg)	Serum-Ca (mval/l)	Rest-N (mg%)	Serum- Kreatinin (mg%)	Harn: maximales spez. Gew.
9	125/80	5,0	28,0	0,98	1028
8	130/90	4,8	23,37	0,46	1024
10	135/90	4,9	22,35	1,45	1034
3	150/100	4,2	25,8	0,68	1028
21	130/80	4,5	29,0	0,88	1015
11	150/100	4,5	50,4	0,48	1026
15	150/100	5,8	29,4	1,16	1022
16	135/85	4,7	31,4	0,87	1030
23	150/100	4,5	36,4	0,68	1030
24	145/95	4,6	26,0	0,87	1023
ch- nits- t	140/92 $\bar{x}$	4,8	30,21	0,85	1026

Tab. 7 : Alter bei Therapiebeginn 40 - 49 Jahre

lfd. Nr.	Blutdruck (mmHg)	Serum-Ca (mval/l)	Rest-N (mg%)	Serum- Kreatinin (mg%)	Harn: maximales spez.Gew.
-------------	---------------------	----------------------	-----------------	------------------------------	---------------------------------

2	150/80	4,3	30,24	0,48	1040
20	160/100	4,9	31,4	0,87	1030
6	170/110	4,4	28,0	0,68	1036
13	140/90	5,1	28,7	0,68	1030
7	190/120	4,9	39,24	0,87	1030
14	130/80	4,5	32,75	1,16	1026

Durch- schnitts- wert $\bar{x}$	157/97	4,7	31,72	0,79	1032
---------------------------------------	--------	-----	-------	------	------

Tab. 8 : Alter bei Therapiebeginn 50 Jahre und älter

lfd-Nr.	Blutdruck (mmHg)	Serum-Ca (mval/l)	Rest-N (mg%)	Serum-Kreatinin (mg%)	Harn: maximales spez. Gew.
17	160/85	4,7	42,0	0,64	1024
18	170/120	4,6	36,7	0,58	1026
4	145/80	4,5	26,05	1,35	1040
25	150/75	4,1	33,6	0,89	1022
1	150/100	5,1	31,0	0,68	1024
12	175/95	4,6	28,7	0,98	1026
5	170/110	4,6	34,05	2,32	1030
19	200/110	4,2	23,4	1,48	1022
22	210/140	4,4	28,7	1,54	1020
Rech- schnitts- wert $\bar{x}$	170/102	4,5	31,58	1,16	1026

Δ RR (mm Hg) systolisch



Abb. 1: Vitamin D-Gruppe / Altersnorm

Δ RR (mm Hg) systolisch

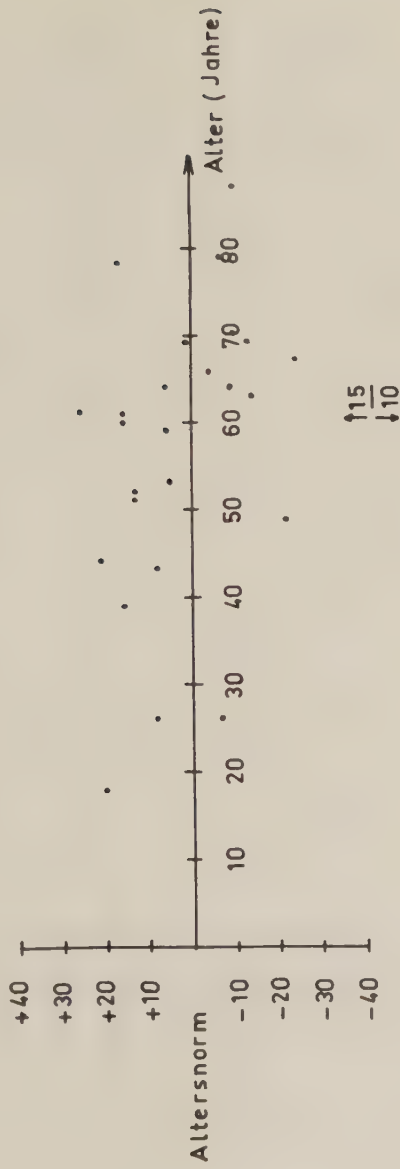


Abb. 2: Kontroll-Gruppe / Altersnorm

Δ RR (mm Hg) diastolisch

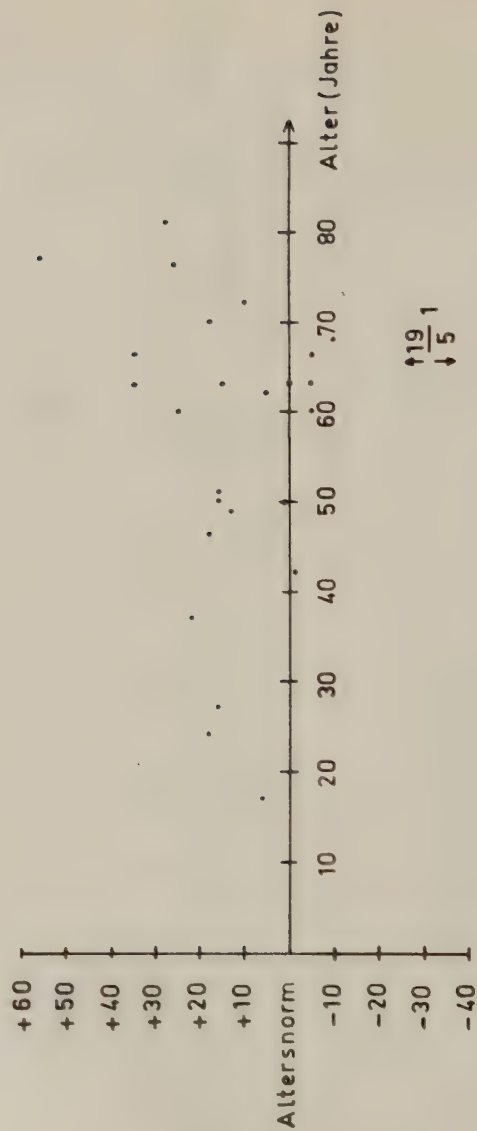


Abb. 3: Vitamin D-Gruppe / Altersnorm

ΔRR (mm Hg) diastolisch

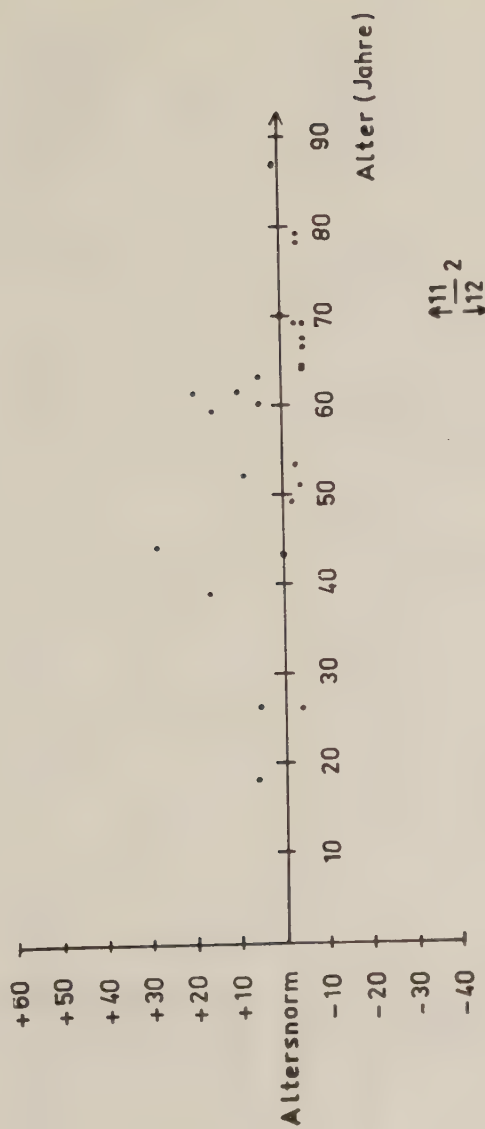


Abb. 4: Kontroll-Gruppe / Altersnorm

Δ RR (mm Hg) systolisch

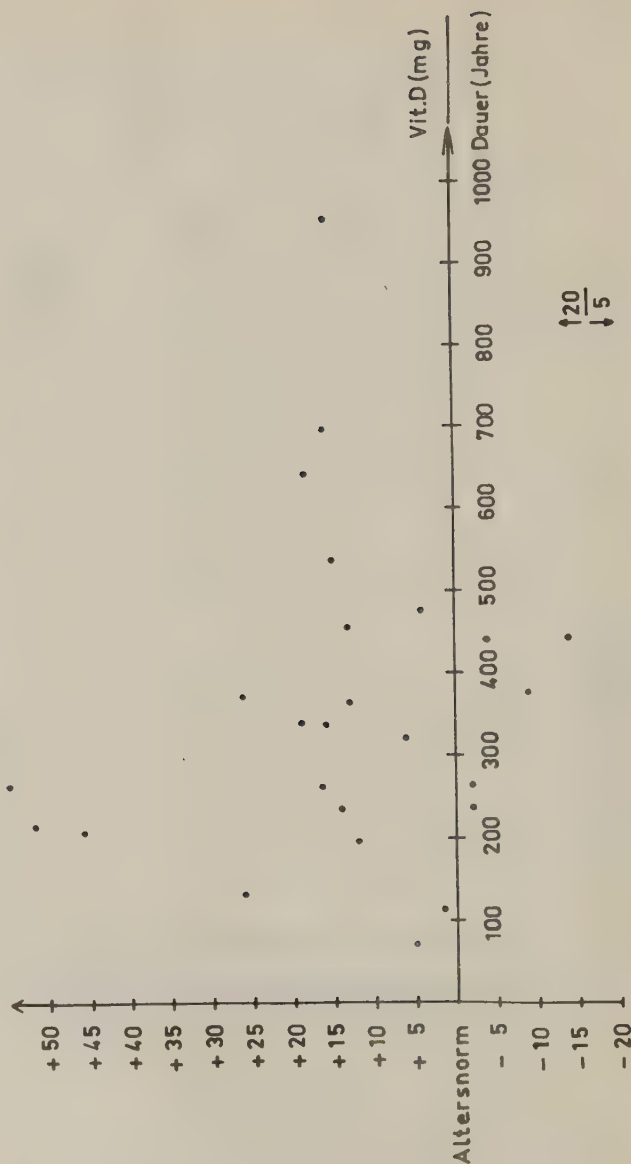


Abb. 5: Vitamin D-Gruppe / Altersnorm

Δ RR (mm Hg) diastolisch

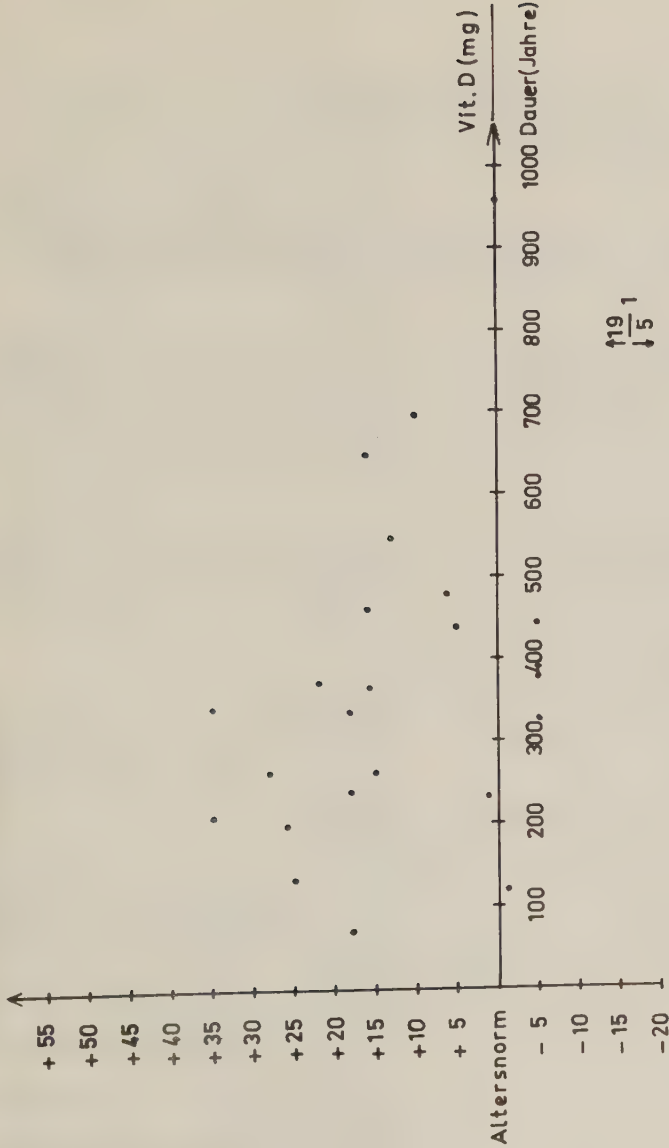


Abb. 6: Vitamin D - Gruppe / Altersnorm

Literaturverzeichnis

1. Adam, W.: Vitamine. In Klinik u. Therapie der Nebenwirkungen. S. 796 - 807.
Hrsg. von Kuemmerle, H.P., A. Senn, P. Rentchnik, N. Goossens.
Thieme, Stuttgart, 1960.
2. Amatus Lusitanus: Curatorium medicinalium centuriae septem. Venet. 1563.
Zit. nach Kaposi, M.: Lupus vulgaris in Handbuch der spez. Path. u. Therap.
Hrsg. von Virchow, R. Bd. III/2,
Enke, Stuttgart, 1876.
3. Baier, K.: Der Einfluss hoher Dosen Vigantols auf die Calcium-Ausscheidung im Harn bei der Behandlung des Lupus vulgaris.
Inaug.Diss., Mainz, 1950.
4. Bateman, Th.: Delineations of Cutaneous Diseases.
London, 1817.
Zit. nach Hebra, F. u. M. Kaposi: Lehrbuch der Hautkrankheiten, Bd. 2, 326;
Enke, Stuttgart, 1876.
5. Bazin, E.:
 - a) Zit. nach Volk, R.: Tuberkulose der Haut. In Handbuch der Haut- u. Geschlechtskrankheiten. X/1, 453.
Hrsg. von Jadassohn, J.
Springer, Berlin, 1931.
 - b) Leçons théoriques et cliniques sur la scrofule, Paris, 1861.
Zit. aus Nouvelle pratique dermatologique III, 516;
Hrsg. von Darier, Sabouraud, Goucho et alii.
Masson, Paris 1936.

6. v. Bergmann, G.: Rachitis- und Tuberkulosebehandlung.
Dtsch.med.Wschr. 55, 1407 - 1408
(1929).

8. Beuren, A.J., J. Apitz, Vitamin-D-hypercalcämische Herz-
J. Stoermer, H.Schlange, und Gefässerkrankung.
B. Kaiser, W. v.Berg u. Dtsch.med.Wschr. 91, 881 - 883
G. Jörgensen: (1966).

9. Beutnagel, J., Morphogenetische Studien über den
E. Eisenlohr u. Einfluss von Vitamin D₂ auf das
G.W. Korting: Benzypren-Carcinom der Maus.
Arch.Derm.Syph. (Berlin) 193,
551 - 565 (1952).

10. Braun, W.: a) Die Behandlung des Lupus vulgaris
mit hohen Dosen Vitamin D₂.
Med.Klin. 43, 542 - 546 (1948).
b) Talgdrüsenerkrankungen. In Dermato-
logie und Venerologie, Bd.III/2, 750
Hrsg. von Gottron, H.A. u. W.
Schönfeld.
Thieme, Stuttgart, 1959.

11. Brett, R.: Übersicht über den gegenwärtigen
Stand der Behandlung der Hauttuber-
kulose.
Pro Medico 20, Heft 4 (1951).

12. Brett, R. u. K.H. Über Intoleranzerscheinungen während
Eckes: der Vigantolbehandlung des Lupus.
Med.Klin. 45, 200 - 204 (1950).

III

13. Brocq, L.: Traitement du lupus.
Précis Atlas de Dermatologie.
Zit. bei Charpy, M.J.: Ann.de Derm.
et de Syph. 6, 310 - 346 (1946).

14. Chaplin, H., L.D. Clark
and M.W. Ropes: Vitamin D intoxication.
Amer. J. Med. Sci. 221, 369 - 378
(1951).

15. Charpy, M.J.: Le traitement des tuberculoses
cutanées par les vitamin D₂ à hautes
doses.
Ann. de Derm. et de Syph. 6,
310- 346 (1946).

16. Cruickshank, E.M., and
E. Kodicek: Vitamin D blance and distribution in
rats given a massive dose of ergocal-
ciferol. Part I: Experimental results
Biochem. J. 54, 337 - 343 (1953).

17. Degos, R., G. Garnier
et R. Labet: Kératose folliculaire récidivante
éruptive après traitement par vitami
D₂.
Bull.Soc.frc.dermat.syph. 60, 260 - 2
(1953).

18. Diener, F.: Augenhintergrundsveränderungen bei d
Behandlung tuberkulöser Hautaffektio-
nen mit hohen Dosen Vitamin D₂.
Derm.Wschr. 121, 121 - 124 (1950).

19. Dinkel, L.: Nephrocalcinosis und Dihydratachyste-
rin-Medikation.
Dtsch.med.Wschr. 90, 1569 - 1572
(1965).

20. Dolaeus, Johann D.: Dolaei Opera omnia. Lib. 6, Kap. 2, pag. 631, Francof. 1703.
Zit. bei Hebra, F. und M. Kaposi: Lehrbuch der Hautkrankheiten. Bd. 2, 325, Enke, Stuttgart, 1876.
21. Dowling, G.B. and Prosser Thomas, E.W.: Treatment of Lupus vulgaris with Calciferol.
Brit. J. Derm. Syph. 58, 45 - 52 (1946).
22. Dürr, H.: Vitamin D₂-Behandlung und ihre möglichen Gefahren.
Hautarzt 14, 227 - 230 (1963).
23. Ehring, F., H.J. Heite, K.W. Kalkoff u. L. Rausch: Zur Bedeutung der Nierenfunktionsprüfung bei hochdosierter Vitamin D-Therapie.
Hautarzt 6, 59 - 64 (1955).
24. Emery: Zit. bei Hohmann, W.J. and Beening, G.W.
Treatment of Lupus vulgaris with high doses of Calciferol.
Acta derm.venerol. 27, 207 - 215 (1947).
25. Fanielle, M.G.: Die massive Vitamin D-Therapie in der Behandlung tuberkulöser Affektionen "langsamer Entwicklung".
Zschr. Haut- u. Geschl.Krkh. 7, 121 - 126 (1949).
26. Feer, E.: Das antirachitische Vitamin.
Schweiz.med.Wschr. 57, 1275 (1927).

27. Finsen, N.R.: Die Bekämpfung des Lupus vulgaris.
Fr. Baggers Buchdruck, Kopenhagen 1911.
28. Firaz, L.: Sind nach grossen Vitamin D-Dosen Gefässveränderungen röntgenologisch nachweisbar?
Dermatologica (Basel) 102, 309 - 312 (1951).
29. Fischer, H.: Die Behandlung des Lupus vulgaris mit verdauenden Mitteln.
Derm.Wschr. 104, 337 - 343 (1937).
30. Friedländer, C.: Untersuchungen über Lupus.
Virchow's Arch.path.Anat. 60, 15 - 17 (1874).
31. Freund, I.: Bemerkungen zur Lupustherapie.
Strahlentherapie 4, 231 - 243 (1914).
32. Fuchs, C.H.: Die krankhaften Veränderungen der Haut und ihrer Anhänge, in nosologischer und therapeutischer Beziehung dargestellt.
Göttingen 1840, 2.Abt.S. 545.
33. Gandola, M.: Vitamina D₂ e tumori.
Dermatologia 1, 161 - 170 (1950).
34. Gartner, S. and K. Rubner: Calcified scleral nodules in hypervitaminosis D.
Amer.Journ.Ophthalm. 39, 658 - 663 (1955).

35. Gifford, E.S. and E.F. Magiure: Band keratopathy in vitamin D intoxication. Report of a case.
Arch. Ophthalm. (Chicago) 52,
106 - 107 (1954).
36. Grab, W.: Pharmakologie des Vitamin D.
Mschr.Kinderheilk. 101, 163 - 175 (1953)
37. Grütz, O.: Vorläufiger Bericht über die Wirkung des Neoteben (Isonikotinsäurehydrazid) auf die Hauttuberkulose.
Münch.med.Wschr. 94, 1297 - 1302 (1952).
38. Grzybowski, M. and F. Miedzinski: The treatment of skin-tuberculosis with calciferol.
Dermatologica (Basel) 101, 1 - 16 (1950).
39. Günther, J.: Granuloma anulare und Vigantol forte.
Zschr.Haut- u.Geschl.Krkh. 7,
109 - 111 (1949).
40. Hafenreffer, S.: Nosodochium in quo cutis eique adhaerentium partim affectus omnes.
Lib. I, Kap. 15, S. 111, Ulmae 1660.
41. Hammerschmidt, E. u. G.W. Korting: Zur Frage der Geschwulstförderung durch die Vitamin D₂-Intensivtherapie.
Ztschr.Haut- u.Geschl.Krkh. 2,
411 - 414 (1950).

42. Hebra, F.: a) Versuch einer auf pathologischer Anatomie gegründeter Einteilung der Hautkrankheiten.
Ztschr.der kk.Ges.der Ärzte in Wien 1, 34, 143, 211 (1845).
b) In Lehrbuch der Hautkrankheiten Bd. 2, S. 363
Hrsg. von Hebra, F. u. M. Kaposi
Enke, Stuttgart, 1876.
43. Hippokrates: Übersetzt von E. Littré: Oeuvres complètes d'Hippocrate. 4, 541; 6, 135; 9, 37, Paris 1861.
44. Hövels, O. u. D. Reiss: Physiologie und Stoffwechsel des D-Vitamins.
Ergeb.Inn.Med.Kinderheilk. N.F. 11, 206 - 263 (1959).
45. Hopf, G.: Zit. nach Löhe, H.
Derm.Wschr. 120, 649 - 665 (1949).
46. Houet, R.: Recherches sur le métabolisme de la vitamine D.
V.Détermination du besoin journalier en Vitamine D chez le nourrisson et comparaison entre les activités des vitamines D₂ et D₃.
Ann. paediat. (Basel) 172, 28 - 38 (1949).
47. Howard, J.E. and R.J. Meyer: Intoxication with vitamine D.
J.Clin.Endocrin. 8, 895 - 910 (1948).
48. Jadasohn, W.: Die Vitamine in der Dermatologie.
Ztschr.Vitaminforsch. 4, 324 - 328 (1935).

VIII

49. Jaeger, H.: 40 cas de lupus tuberculeux traités par la vitamine D₂; efficacité et accidents. Dermatologica (Basel) Suppl. 97, 44 - 56 (1948).
50. Jarisch: Zit. nach Volk, R.: Tuberkulose der Haut. In Handbuch der Haut- u. Geschlechtskrankheiten X/1, 490, hrsg. von Jadasohn, J. Springer, Berlin 1931.
51. Jelke, H.: Vitamin D intoxication in a case of parathyreoprival tetany. Acta med. Scand. 132, 339 - 352 (1949).
52. Jesserer, H.: Erkrankungen und Probleme aus den Grenzgebieten der Inneren Medizin. Med.Klin. 55, 93 - 97 (1960).
53. Jordan, E.: Untersuchungen über die Nierenschäden bei der Vigantol forte-Behandlung von Hauttuberkulosen. Inaug.Diss. Münster (1950).
54. Jordan, P.: a) Vitaminbehandlung bei Lupus vulgaris. Ztschr. Haut- u. Geschl. Krkh. 3, 279 (1947).
b) Zur Ätiologie des Granuloma anulare. Ztschr. Haut- u. Geschl. Krkh. 5, 117 (1948).
55. Jungmann, A.: Leitsätze zur Lupusbehandlung. Strahlentherapie 4, 221 - 230 (1914).

56. Kalkoff, K.W.: a) Die Lungentuberkulosesterblichkeit bei Lupuskranken im Vergleich zu Hautgesunden.
Arch.Derm.Syph. (Berlin) 186, 144 - 155 (1947).
b) Die Thiosemicarbazontherapie der Hauttuberkulose im Vergleich zur hochdosierten D₂-Therapie.
Ztschr. Haut- u. Geschl.Krkh. 7, 131 - 142 (1949).
c) Die Chemo- und Vitamin-D-Therapie der Hauttuberkulose.
Ergeb.ges.Tbc-forsch. 13, 333 - 370 (1956).
57. Kalkoff, K.W. u. L. Rausch: Weitere Untersuchungen über die Nebenwirkungen von Vitamin D₂.
Arch.Derm.Syph. (Berlin) 191, 352 - 360 (1950).
58. Koch, R.: a) Die Ätiologie der Tuberkulose.
Berlin. klin.Wschr. 19, 221 - 230 (1882).
b) Die Ätiologie der Tuberkulose.
Mittl.Ksl.Geshd.amt 2, 1 - 88 (1884).
59. Kodicek, E.: a) The fate of 14-C-labelled vitamin D₂ in the rat. Biochem.J. 64, 25p (1956).
b) The metabolism of vitamin D.
in Proceedings of the fourth international congress of biochemistry 11, 198 - 208 (1958).

60. Korting, G.W. u. D.K. Miowski: Akne vulgaris als Nebenerscheinung der Vitamin D₂-Therapie.
Ztschr. Haut- u. Geschl. Krkh. 8, 85 - 91 (1950).
61. Kromayer, Chr.: Die bisherigen Erfahrungen mit der Quarzlampe.
Mh. Dermat. 46, 20 - 28 (1908).
62. Kühnau, J. u. L. v. Holt: Die Vitamine. In Klinik der Gegenwart 7, 151.
Hrsg. von Cobet, R., K. Gutzeit, H.E. Bock u. F. Hartmann.
Urban u. Schwarzenberg, München-Berlin 1958.
63. Lang, E.: a) Der Lupus und dessen operative Behandlung.
J. Safář, Wien 1898.
b) Zur Geschichte der Lupusbekämpfung.
Strahlentherapie 4, 206 - 220 (1914).
64. Langer, E. u. G. Daeschlein: Zur Vigantolbehandlung des Lupus vulgaris.
Ztschr. Haut- u. Geschl. Krkh. 4, 259 - 264 (1948).
65. Lenggenhager, R.: Erfahrungen über die Lupusbehandlung mit Vitamin D₂.
Dermatologica (Basel) 97, 40 - 49 (1948).
66. Levat, M. et R. Brette: Lyon. méd. 176, 353 (1946).
Zit. nach Korting, G.W. u. D.K. Miowski (60): Ztschr. Haut- u. Geschl. Krkh. 8, 85 - 91 (1950).

67. Löhe, H.: Behandlung der Hauttuberkulose mit Vitamin D₂.
Derm.Wschr. 120, 649 - 665 (1949).
68. Lomholt, S.: a) Die Wahl der Behandlungsmethode bei den verschiedenen Formen von Tuberkulose der Haut.
Strahlentherapie 61, 450 - 454 (1938).
b) Vitamin D therapy in cutaneous tuberculosis.
Brit. J. Dermat. 60, 132 - 139 (1948).
69. Lorry, A.C.: Tractat de morb.cutan. Paris 1777.
Zit. aus Nouvelle pratique dermatologique III, 515;
hrsg. von Darier, Sabouraud, Goucherot et alii.
Masson, Paris, 1936.
70. Lutz, W.: Dermatologica (Basel), 97, 47 (1948).
71. Macrae, D.E.: Calciferol Treatment of Lupus vulgaris.
Brit. J. derm. Syph. 59, 333 - 338 (1947).
72. Martenstein, H.: Die Behandlung des Lupus vulgaris mit Chlornatriumbrei.
Strahlentherapie 13, 148 - 162 (1922);

73. Menschel: Über eine Behandlungsmethode mit D-Vitamin bei offener Lungentuberkulose. Münch.med.Wschr. 77, 239 - 242 (1930).

74. Meyer, J.,
Ch. Grupper et
J. Gaulier: Abus de la vitamine D₂ dans un cas de maladie de Besnier-Boeck-Schauman: calcinoses multiples (oculaires, pulmonaires, artérielles, rénales) et diabète. Bull.Soc.frc.dermat.syph. 56, 196 - 198 (1949).

75. Michalowski, R.
u. T. Kudejko: Karzinomentstehung in mit Vitamin D₂ und Isonicotinsäurehydrasid behandeltem Lupus vulgaris. Derm.Wschr. 151, 25 - 29 (1965).

76. Moncorps, C. u.
K.W. Kalkoff: Vorläufige Ergebnisse einer Chemotherapie der Hauttuberkulose. Med.Klin. 42, 812 - 814 (1947).

77. Muchow, H.: Vorläufige Mitteilungen einer neuen Lupustherapie. Derm.Wschr. 77, 1113 - 1116 (1923).

78. Nékam: Rev. of Dermat. 9, 256 (1947).
Zit. nach Schlienger, F.: Dermatologica (Basel) 99, 181 - 192 (1949).

79. Nünchert, D.: Zur Frage einer Nierenschädigung nach Langzeitbehandlung mit Vitamin D₂. Inaug. Diss. Bonn 1962.

80. Petruschky, G.: Tuberkulosebekämpfung und perkutane Behandlung. Klin.-therap.Wschr. 23, 128 - 132 (1916).

81. Pfaffenschlager, F.: Spätfolgen einer Vitamin D₂-Intoxikation.
Wien.klin.Wschr. 76, 935 - 937 (1964).
82. Pfannenstiel, W.: Weitere Beobachtungen über Wirkungen bestrahlten Ergosterins im Tierversuch.
Münch.med.Wschr. 75, 1113 - 1114 (1928).
83. Pfister, F.F. and S.D. Webster: A skin manifestation from the excessive administration of vitamins.
J.Amer.Med.Assoc. 102, 533 (1934).
84. Ponndorf: Beitrag zur Heilung der Tuberkulose.
Münch.med.Wschr. 61, 750 - 752, 826 - 830 (1914).
85. Proppe, A.: Blutkalkbestimmung zur Überwachung der Vigantolbehandlung des Lupus vulgaris.
Hautarzt 1, 114 - 120 (1950).
86. Proppe, A. u. A. Gerauer: Beitrag zur Frage der Nierenschädigung durch Vitamin D und Thiosemicarbazone im Rahmen der Lupusbehandlung.
Hautarzt 3, 393 - 397 (1952).
87. Prosser, M. u. J. Vosicky: Technik und Erfolge der Vitamin D₂-Therapie bei Lupus vulgaris.
Hautarzt 1, 67 - 73 (1950).
88. Reginster, A., et A. Thomas: Le besoin d'entretien en Vitamine D chez l'homme adulte.
Arch.int.Pharmacodyn. 72, 457 - 466 (1946).

89. Reinwein, H.: Endokrine, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: In Lehrbuch der Inneren Medizin, Bd. I. S. 581.
Hrsg. von Dennig, H., Thieme, Stuttgart 1957.
90. Riehl, G.: Zwei Jahre Vitamin D₂-Behandlung der Hauttuberkulose an der Wiener Lupusheilstätte.
Arch.Derm.Syph. (Berlin) 191, 615 - 618 (1950).
91. Sauerbruch, F., A. Herrmannsdorfer u. M. Gerson: Über Versuche, schwere Formen der Tuberkulose durch diätetische Behandlung zu beeinflussen.
Münch.med.Wschr. 73, 47 - 51 (1926).
92. Schröder, G.: Zur Tuberkulinfrage.
Beitr.klin.Tbc. 27, 381 - 388 (1913).
93. Schulz, K.-H.: Über das gleichzeitige Auftreten von papulo-nekrotischen und Granuloma anulare-artigen Tuberkuliden unter Vitamin D₂-Behandlung.
Hautarzt 5, 213 - 217 (1954).
94. Schwarzkopf, K.: Über das Auftreten von Hauterscheinungen während der Vitamin D₂-Medikation
Ztschr.Haut- u.Geschl.Krkh.12, 60 - 64 (1952).
95. Speil-Ostheim, H.: Vitamine: In Klinik und Therapie der Nebenwirkungen. S. 1186 - 1190.
Hrsg. von Kuemmerle, H.P., A. Senn, P. Rentschnick, N. Goossens.
Thieme, Stuttgart, 1960.

96. Stauffer, H.: Dermatologica (Basel) 97, 48 (1948)
97. Stepp, Kühnau u. Schroeder: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung.
Zit. bei Zeller, Fr.: Dtsch.med. Wschr. 75, 237 - 241 (1950).
98. Swoboda, W.: Die Rachitis aus der Sicht unserer heutigen Kenntnisse.
Tägliche Praxis 1, 251 - 272 (1960)
99. Veiel, A.F.: Mittheilungen über die Behandlung der chronischen Hautkrankheiten in der Heilanstalt für Flechtenkranke in Cannstatt, veröffentlicht aus Anlass ihrer 25jährigen Wirksamkeit S. 104.
Ebener u. Seubert, Stuttgart, 1862.
100. Veiel, D.: Zur Therapie des Lupus vulgaris. Berlin.Klin.Wschr. 30, 944 - 945 (1893).
101. Virchow, R.: Historische Notizen über Lupus. Virchow's Arch.pat.h.Anat. 32, 139, 547 (1865).
102. Volk, R.: Worin besteht die moderne Lupusbehandlung?
Wien.klin.Wschr. 38, 1121 - 1122 (1925).
103. Volkmann, R.: Über Lupus und seine Behandlung. Sammlung klin. Vorträge, Leipzig, 187
Zit. nach Auspitz.
Arch.Derm.Syph. (Berlin) 3, 119-122 (1871).

104. Walsh, F.B. and J.E. Howard: Conjunctival and corneal lesions in hypercalcemia.
J.Clin.Endocrin. 7, 644 - 652 (1947).
105. Walther, H.: Klinische Beobachtungen mit besonderer Berücksichtigung klinisch-chemischer Untersuchungsergebnisse bei der Lupus-vulgaris-Behandlung mit hohen Dosen Vitamin D₂.
Arch.Derm.Syph. (Berlin) 191, 360 - 374 (1950).
106. Willan, R.: Die Hautkrankheiten und ihre Behandlung.
Übersetzt v. Friese, F.G.
Korn, Breslau 1799.
107. Wilson, W.J.E.: On Skin Diseases.
London 1857, 4. Ausgabe.
Zit. nach Richter, P.: Geschichte der Dermatologie. In Handbuch der Haut- u. Geschlechtskrankheiten XIV/2, 194, hrsg. von Jadasohn, J.
Springer, Berlin 1928.
108. Wulf, K. u. K. Ullerich: Zur Frage der Augenhintergrundsveränderungen bei der Behandlung tuberkulöser Hautaffektionen mit hohen Dosen Vitamin D₂.
Derm.Wschr. 126, 1235 - 1236 (1952).
109. Zeller, Fr.: Über die Verträglichkeit und die Gefahren der Behandlung der Hauttuberkulose mit hohen Dosen Vitamin D₂.
Dtsch.med.Wschr. 75, 237 - 241 (1950).

110. Zweymüller, E. Die Wirkung von Vitamin D auf die
 Niere, 2. Teil.
 Neue Oesterreichische Ztschr. für
 Kinderheilkunde, 2, 173 - 185 (1957).

111. Documenta Geigy
 Wissenschaftliche Tabellen
 Hrsg. J.R. Geigy A.G.
 Basel, 1960.

Herrn Professor Dr.med. G.W. Korting
danke ich für die Überlassung des Themas
und die Förderung meiner Arbeit,

Herrn Dr.med. H. Fassl für die Beratung
bei der Erstellung des statistischen Teiles.

Lebenslauf

Am 14.9.1933 wurde ich in Mainz geboren. Meine Eltern sind der inzwischen verstorbene Kaufmann Georg Einsiedel und seine Ehefrau Elisabeth geb. Schwarz.

Nach dem Abitur in Rüsselsheim besuchte ich eine Frauenfachschule in Darmstadt und absolvierte anschliessend ein hauswirtschaftliches Praktikum. Das Medizinstudium begann ich 1955 in Marburg und setzte es nach bestandenen Physikum im Mainz fort. Hier schloss ich 1963 mit dem Staatsexamen mein Studium ab. In den folgenden Jahren war ich als Medizinalassistentin am Stadtkrankenhaus Rüsselsheim und am Kreiskrankenhaus Groß-Gerau tätig. 1966 erhielt ich die Approbation.

Noch während des Studiums heiratete ich den nunmehrigen Wissenschaftlichen Assistenten Dr.med. Rolf Denk. Zur Zeit übe ich meinen Beruf nicht aus, um mich ganz der Erziehung unserer beiden Kinder widmen zu können.

